

17.07.03

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 05 SEP 2003

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 2 年    7 月 2 9 日  
Date of Application:

出 願 番 号                      特 願 2 0 0 2 - 2 2 0 1 5 2  
Application Number:  
[ST. 10/C]:                      [ J P 2 0 0 2 - 2 2 0 1 5 2 ]

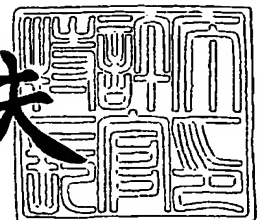
出      願      人                      鐘 淵 化 学 工 業 株 式 会 社  
Applicant(s):

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年    8 月 2 2 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 TKS-4843

【提出日】 平成14年 7月29日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D319/20

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 鐘淵化学工業株式会社高砂工業所内

    【氏名】 田中 辰佳

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 鐘淵化学工業株式会社高砂工業所内

    【氏名】 満田 勝

【特許出願人】

    【識別番号】 000000941

    【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

    【代表者】 武田 正利

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 005027

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

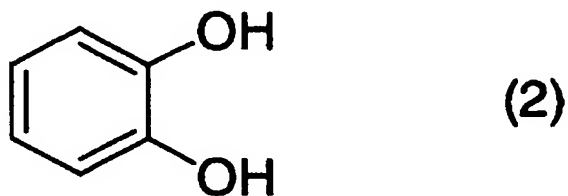
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の工業的製法

【特許請求の範囲】

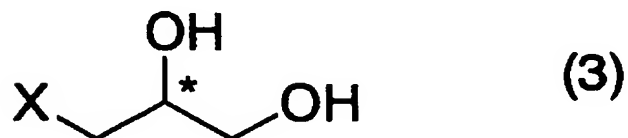
【請求項 1】 第一工程において、式 (2)

【化 1】



で表されるカテコールを、溶媒中、塩基の存在下、一般式 (3)

【化 2】



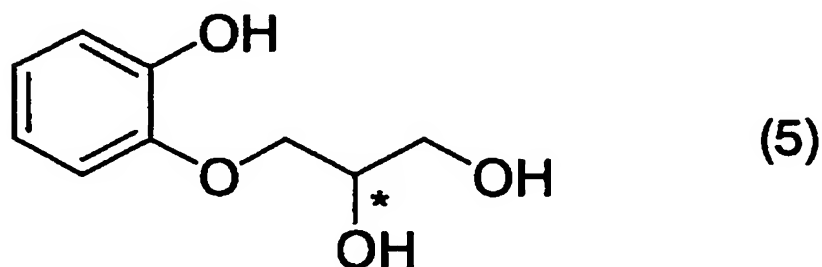
(式中、Xはハロゲン、\*は不斉炭素を表す。) で示される光学活性 3-ハロゲ  
ノー 1, 2-プロパンジオールまたは式 (4)

【化 3】



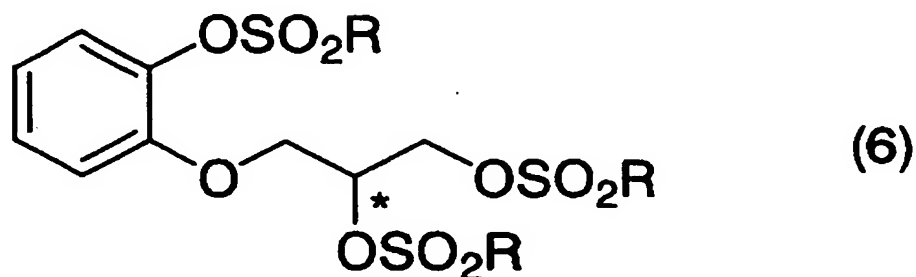
(\*は前記と同じ。) で示される光学活性グリシドールと反応させて式 (5)

【化 4】



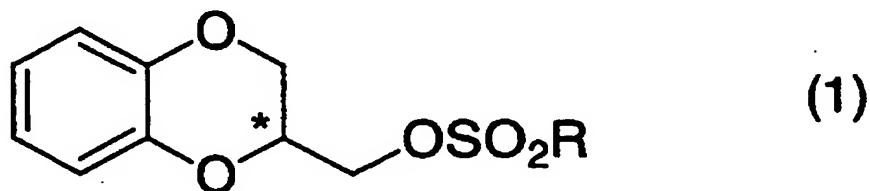
(\*は前記と同じ。)で示される光学活性トリオール化合物とし、ついで第二工程において第三級アミン存在下、スルホニル化剤と反応させて、一般式(6)

【化5】



(式中、Rは炭素数1～12のアルキル基または非置換もしくは炭素数1～12で置換したフェニル基を表す。\*は前記と同じ。)で示される光学活性トリスルホナート化合物とし、さらに第三工程において該光学活性トリスルホナート化合物をプロトン性溶媒、またはプロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒中、塩基で処理して閉環させることを特徴とする、式(1)

【化6】



(R, \*は前記と同じ。)で示される光学活性1,4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

【請求項2】 XがC1である請求項1に記載の光学活性1,4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

【請求項3】 第一工程において、塩基としてアルカリ金属水酸化物を使用する請求項1～2に記載の光学活性1,4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

【請求項4】 第一工程において、溶媒として水を使用する請求項1～3に記載の光学活性1,4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

【請求項5】 スルホニル化剤が炭素数6～12のアリールスルホニルクロライド、または炭素数1～12のアルキルスルホニルクロライドである請求項1

～4のいずれかに記載の光学活性1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

【請求項6】 スルホニル化剤がp-トルエンスルホニルクロライドである請求項1～4に記載の光学活性1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

【請求項7】 第二工程において、第三級アミンとしてトリエチルアミンとN, N, N, N-テトラメチル-1, 6-ヘキサンジアミンとの混合アミンを使用する請求項1～6のいずれかに記載の光学活性1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

【請求項8】 第三工程において、塩基として炭素数1～4のナトリウムアルコキシドを使用する請求項1～7のいずれかに記載の光学活性1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

【請求項9】 ナトリウムアルコキシドがナトリウムメトキシドである請求項8に記載の光学活性1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

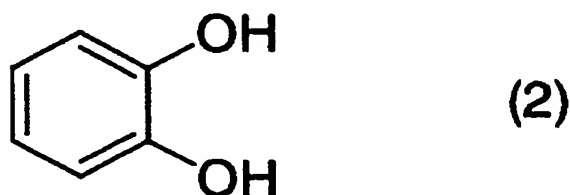
【請求項10】 第三工程において、プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒として炭素数1～4のアルコールとTHFとの混合溶媒を使用する請求項1～9に記載の光学活性1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

【請求項11】 プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒がメタノールとTHFの混合溶媒である請求項10に記載の光学活性1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

【請求項12】 光学活性3-ハロゲノ-1, 3-プロパンジオールが(R)一体である請求項1～11に記載の(R)-1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

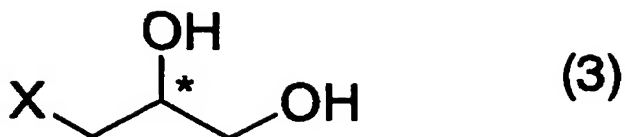
【請求項13】 式(2)

【化7】



で示されるカテコールを一般式(3)

【化8】



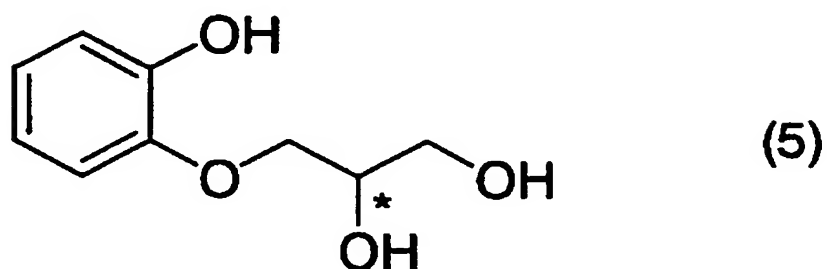
(式中、Xはハロゲン、\*は不斉中心を表す。)で示される光学活性3-ハロゲン-1,2-プロパンジオール、または式(4)

【化9】



(\*は前記と同じ。)で示される光学活性グリシドールと、溶媒中、塩基の存在下に反応させることを特徴とする式(5)

【化10】



(\*は前記と同じ。)で表される光学活性トリオール化合物の製造方法。

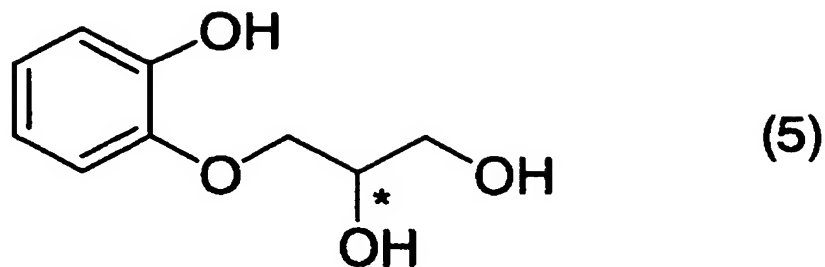
【請求項14】 塩基として水酸化ナトリウムを使用する請求項13に記載の製造法。

【請求項15】 溶媒として水を使用する請求項13～14に記載の製造法。

【請求項16】 XがC1である請求項13～15に記載の製造法。

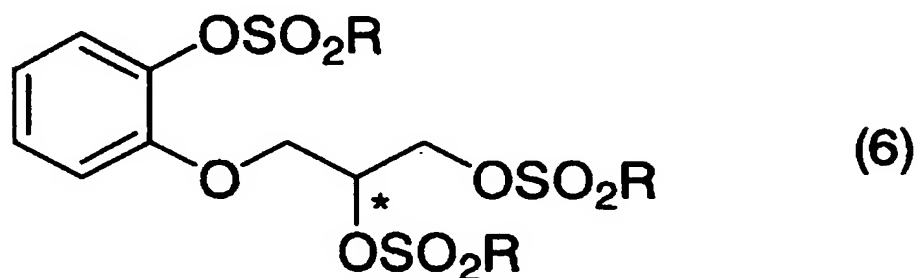
【請求項17】 一般式(5)

【化11】



で示される光学活性トリオール化合物を第三級アミン存在下、スルホニル化剤と反応させることを特徴とする、一般式 (6)

【化12】



(式中、Rは炭素数1～12のアルキル基または非置換もしくは炭素数1～12で置換したフェニル基を表す。\*は前記と同じ。)で示される光学活性トリスルホナート化合物の製造法。

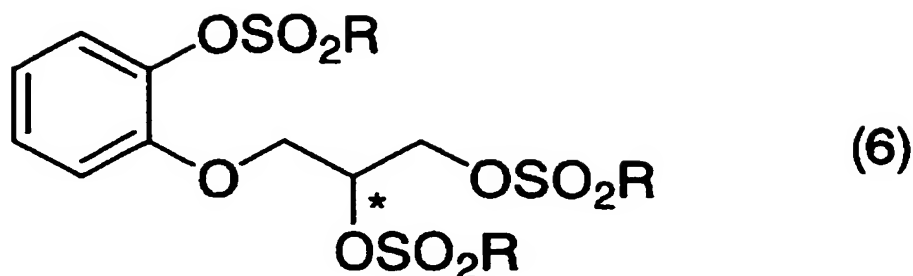
【請求項18】 スルホニル化剤が炭素数6～12のアリールスルホニルクロライド、または炭素数1～12のアルキルスルホニルクロライドである請求項17に記載の製造法。

【請求項19】 スルホニル化剤がp-トルエンスルホニルクロライドである請求項18に記載の製造法。

【請求項20】 第三級アミンとしてトリエチルアミンとN,N,N,N-テトラメチルー1,6-ヘキサンジアミンとの混合アミンを使用する請求項17～19のいずれかに記載の製造法。

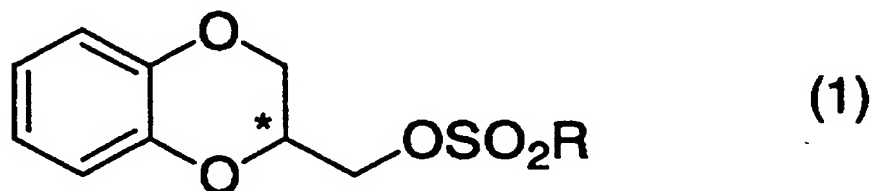
【請求項21】 一般式 (6)

【化 1 3】



(＊は不斉中心を表す。)で示される光学活性トリスルホナート化合物をプロトン性溶媒、またはプロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒中、塩基で処理して閉環させることを特徴とする、式(1)

【化 1 4】



(\*は前記と同じ。)で示される光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法。

【請求項 22】 塩基として炭素数 1～4 のナトリウムアルコキシドを使用する請求項 21 に記載の製造法。

【請求項 23】 塩基がナトリウムメトキシドである請求項 21 に記載の製造法。

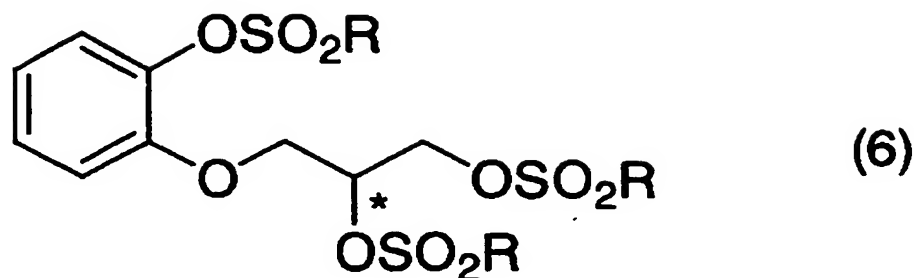
【請求項 24】 プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒として、炭素数 1 ～ 4 のアルコールと T H F との混合溶媒を使用する請求項 21 ～ 23 に記載の製造法。

【請求項 25】 プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒として、メタノールと THF の混合溶媒を使用する請求項 21～23 に記載の製造法。

【請求項 26】 一般式 (6)



【化15】



(式中、Rは炭素数1～12のアルキル基または非置換もしくは炭素数1～12で置換されたフェニル基を表す。)で表される光学活性トリスルホナート誘導体。

【請求項27】 Rがp-トリルである請求項26に記載の誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、 $\alpha$ -アドレナリン拮抗薬、ドーパミンアゴニスト等の医薬品の中間体（例えば、特開平9-249671に記載の中間体）として有用な光学活性1,4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】 本発明で目的とする化合物、光学活性1,4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法として、従来法の大部分は、反応工程数が多段階であり、非常に煩雑である。一方、比較的簡便な製造法としては、例えば

- 1) リパーゼによるラセミ体の2-ヒドロキシメチル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサンの分割方法（特開平9-502431; Journal of Medicinal Chemistry, 32, 1402-1407 (1989)）;
- 2) カテコールと光学活性グリシジルトシレートとを炭酸カリウムまたは水素化ナトリウム存在下反応させる方法（Tetrahedron Letters, 29, 3671 (1988); Journal of Medicinal Chemistry, 32, 1402-1407 (1989)）;
- 3) カテコールと光学活性グリシジルトシレートとを炭酸カリウム存在下で反応

させる方法（特開平10-45746）；

4) カテコールと光学活性グリシジルニシレートとをフッ素塩在下、または触媒量のフッ素塩と理論量の無機アルカリ塩の共存下、反応させる方法（特開2001-316385）；

5) モノアルキルカテコールと光学活性3-クロロ-1, 3-プロパンジオールを反応させ、ジオール体を得、これをスルホナート体または環状カーボネート体に変換し、脱保護した後に閉環して、1, 4-ベンゾジオキサン誘導体を製造する方法（特開平2001-81086, WO9851680, WO9630360）；などが開示されている。

### 【0003】

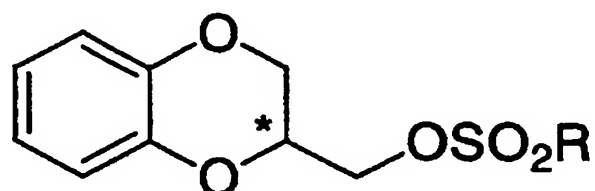
【発明が解決しようとする課題】 1) の方法は光学分割法であるため、収率も低く、得られた化合物のエナンチオ過剰率も高くない。2) の手法も収率が低く、またラセミ化が進行する。3) の手法においては、高価なグリシジルニシレートを使用しており、また晶析精製段階における収率も良くない。4) の手法は高収率、高選択性で目的生成物が得られるものの、高価なグリシジルニシレート、フッ化セシウムを使用しなければならず、また含フッ素溶液の廃棄にも問題が残る。5) の方法は脱保護の手法として水素添加反応を用いており、高価なパラジウム触媒を使用しなければならない。またこの水素添加反応は、爆発性、可燃性のある高圧水素ガスを扱うため設備面、安全面での課題も残る。など、これらの方法は工業的に問題となる点が多く、より優れた方法の開発が求められている。

### 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明は上記現状に鑑み、下記一般式（1）

### 【0005】

【化16】



(1)

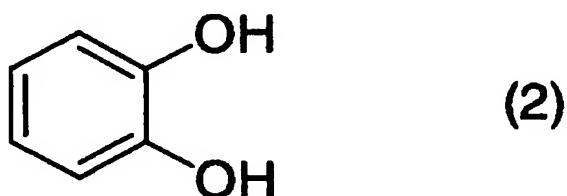
で表される光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体入手容易な原料から、安全かつ効率的に、更には工業的に有利な方法で製造することを目的とするものである。

【0006】

すなわち、本発明は、第一工程において、式(2)

【0007】

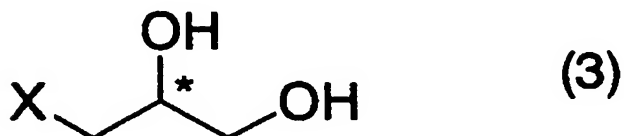
【化17】



で表されるカテコールを、溶媒中、塩基の存在下、一般式(3)

【0008】

【化18】



(式中、Xはハロゲン、\*は不斉炭素を表す。)で示される光学活性3-ハロゲノ-1, 2-プロパンジオールまたは式(4)

【0009】

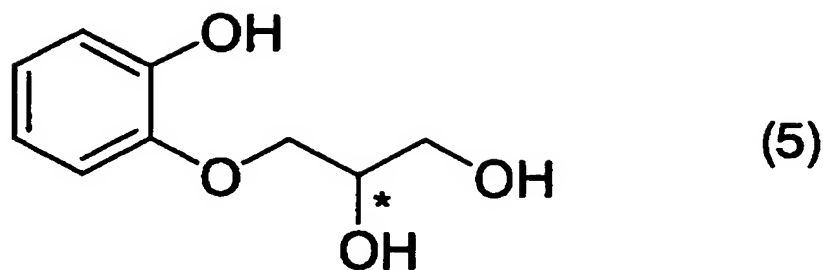
【化19】



(\*は前記と同じ。)で示される光学活性グリシドールと反応させて式(5)

【0010】

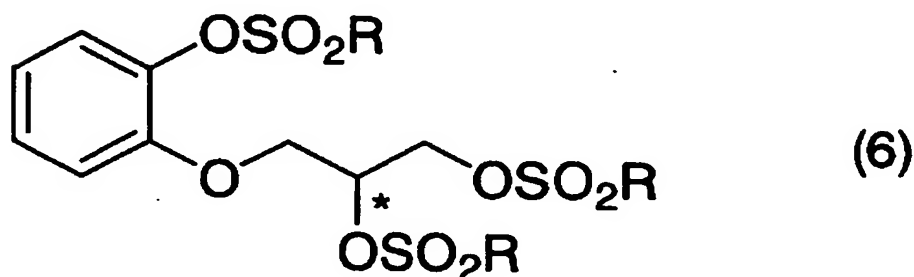
【化20】



(\*は前記と同じ。)で示される光学活性トリオール化合物とし、ついで第二工程において第三級アミン存在下、スルホニル化剤と反応させて、一般式(6)

【0011】

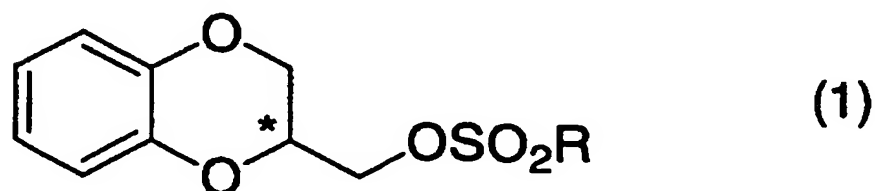
【化21】



(式中、Rは炭素数1～12のアルキル基または非置換もしくは炭素数1～12で置換したフェニル基を表す。\*は前記と同じ。)で示される光学活性トリスルホナート化合物とし、さらに第三工程において該光学活性トリスルホナート化合物をプロトン性溶媒、またはプロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒中、塩基で処理して閉環させることを特徴とする、式(1)

【0012】

【化22】



(\*は前記と同じ。)で示される光学活性1,4-ベンゾジオキサン誘導体の製

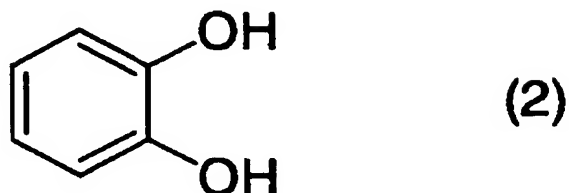
造法である。

【 0 0 1 3 】

また本発明は、式 (2)

【 0 0 1 4 】

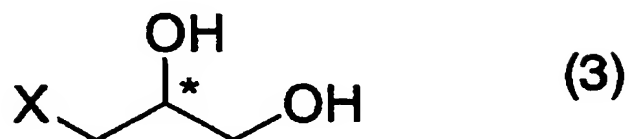
【化 2 3】



で示されるカテコールを一般式 (3)

【 0 0 1 5 】

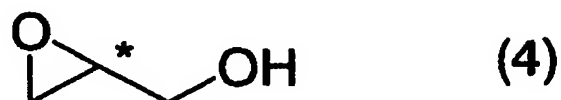
【化 2 4】



(式中、Xはハロゲン、\*は不斉中心を表す。) で示される光学活性 3 - ハロゲ  
ノー 1, 2 - プロパンジオール、または式 (4)

【 0 0 1 6 】

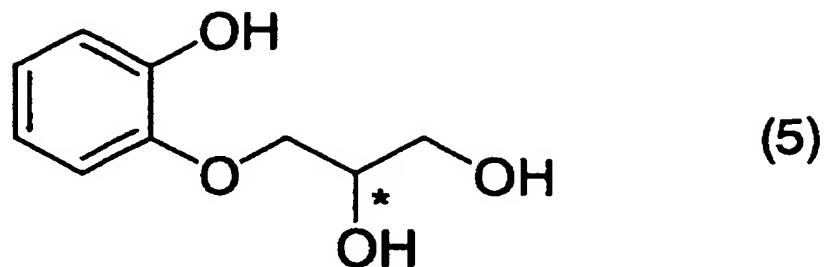
【化 2 5】



(\*は前記と同じ) で示される光学活性グリシドールと、溶媒中、塩基の存在下  
に反応させることを特徴とする式 (5)

【 0 0 1 7 】

【化26】



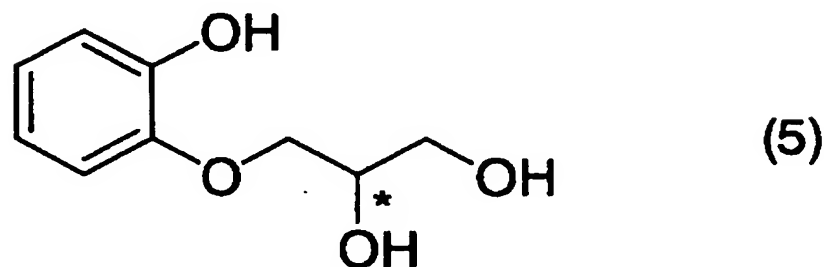
(\*は前記と同じ) で表される光学活性トリオール化合物の製造方法である。

【0018】

また、一般式 (5)

【0019】

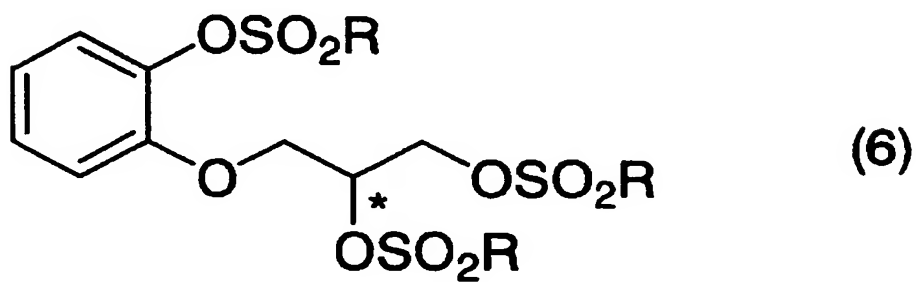
【化27】



で示される光学活性トリオール化合物を第三級アミン存在下、スルホニル化剤と反応させることを特徴とする、一般式 (6)

【0020】

【化28】



(式中、Rは炭素数1～12のアルキル基または非置換もしくは炭素数1～12

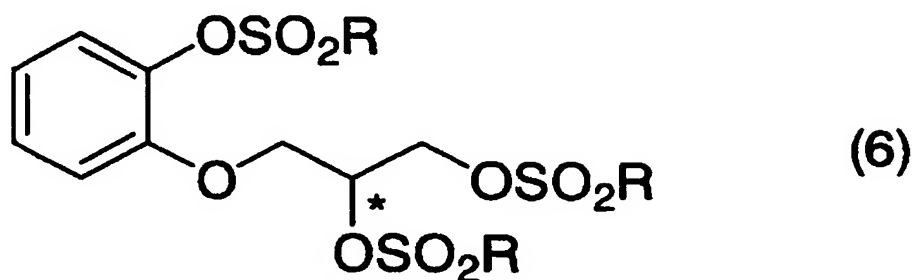
で置換したフェニル基を表す。\*は前記と同じ。)で示される光学活性トリスルホナート化合物の製造法である。

【0021】

また、一般式(6)

【0022】

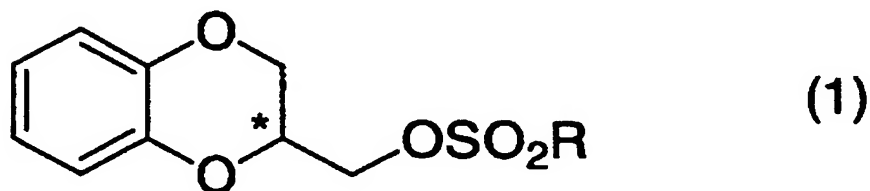
【化29】



(\*は不斉中心を表す。)で示される光学活性トリスルホナート化合物をプロトン性溶媒、またはプロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒中、塩基で処理して閉環させることを特徴とする、式(1)

【0023】

【化30】



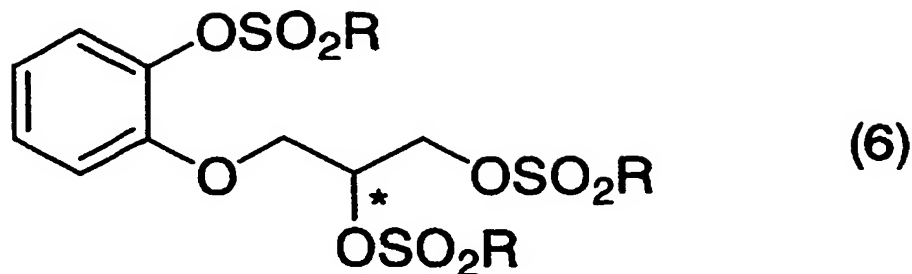
(\*は前記と同じ。)で示される光学活性1,4-ベンゾジオキサン誘導体の製造法である。

【0024】

さらには、一般式(6)

【0025】

【化 3 1】



(式中、Rは炭素数1～12のアルキル基または非置換もしくは炭素数1～12で置換されたフェニル基を表す。) で表される光学活性トリスルホナート誘導体でもある。

【0026】

以下、本発明を詳述する。

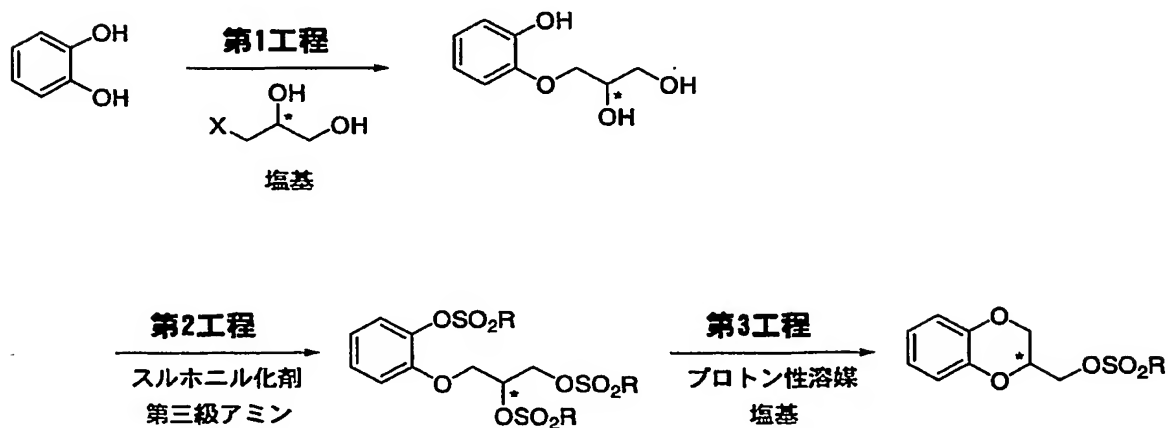
【0027】

【発明の実施の形態】 本発明の概要はスキーム 1

【0028】

【化 3 2】

### (スキーム 1)



(スキーム中、Xはハロゲン、Rは炭素数1～12のアルキル基または非置換もしくは炭素数1～12で置換されたフェニル基、\*は不斉中心を表す。) で表すことができる。以下に、これら第1工程から第3工程を詳細に説明する。

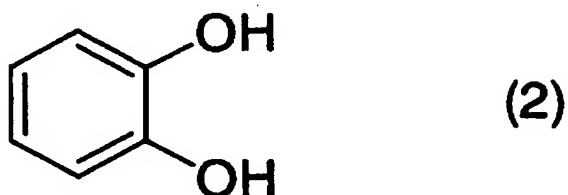


## 1. 第 1 工程

本工程は、カテコール (2)

【0 0 2 9】

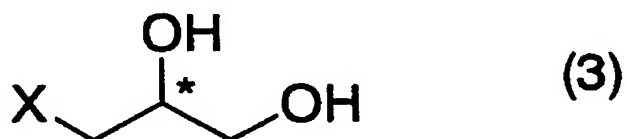
【化 3 3】



を溶媒中、塩基の存在下、光学活性 3-ハロゲノ-1, 2-プロパンジオール (3)

【0 0 3 0】

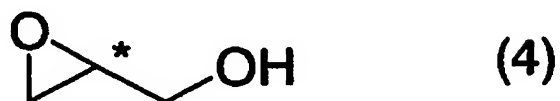
【化 3 4】



あるいは光学活性グリシドール (4)

【0 0 3 1】

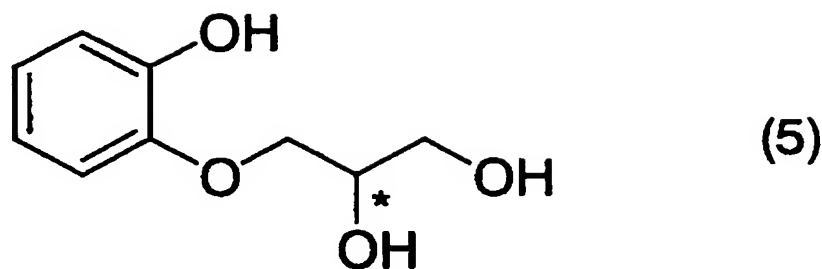
【化 3 5】



を作用させ、光学活性トリオール化合物 (5)

【0 0 3 2】

【化36】



を得ることからなる。

【0033】

光学活性3-ハロゲノ-1, 2-プロパンジオール(3)において、Xはハロゲンを表す。具体的には塩素、臭素、ヨウ素等を挙げることができる。原料の入手容易さの観点から、好ましくは塩素、臭素であり、さらに好ましくは塩素である。

【0034】

カテコール(2)の使用量は光学活性3-ハロゲノ-1, 2-プロパンジオール(3)あるいは光学活性グリシドール(4)に対して1~10モル当量、より好ましくは2~3当量である。カテコール(1)の使用量が少なすぎると系内でグリシドールの自己重合が進行し、収率の低下につながる。

【0035】

なお、光学活性3-ハロゲノ-1, 3-プロパンジオール(3)と比較して、光学活性グリシドール(4)は不安定であるため、化合物の取り扱いや反応収率の観点から、光学活性3-ハロゲノ-1, 3-プロパンジオール(3)を使用するのが好ましい。

【0036】

使用する塩基としては特に限定されず、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、塩化マグネシウムイソプロピルアミド、臭化マグネシウムイソプロピルアミド、塩化マグネシウムジシクロヘキシルアミド等の金属アミド化合物；メチルリチウム、n-ブチルリチウム、臭化メチルマグネシウム、塩化i-プロピルマグネシウム、塩化t-ブチルマグネシウム等のアルカ

リ金属化合物；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、マグネシウムエトキシド、カリウムｵｰﾌﾞﾄキシドなどの金属アルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの金属水酸化物；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどの炭酸塩等が挙げられる。中でも、水素化ナトリウムや水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物、あるいは、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、マグネシウムエトキシド、カリウムｵｰﾌﾞﾄキシド等の金属アルコキシドは安価であり、本工程の塩基として好ましい。

#### 【0037】

このような塩基の使用量はカテコール（2）に対して1～10モル当量、より好ましくは、3～5当量である。

#### 【0038】

本工程において使用する溶媒は、特に限定されないが、塩基として金属アミド、アルカリ金属、アルカリ金属水素化物を使用する場合は非プロトン性有機溶媒を使用するのが好ましく、金属アルコキシド、金属水酸化物、炭酸塩を使用する場合は、非プロトン性溶媒、プロトン性溶媒のどちらを使用しても良い。非プロトン性有機溶媒としては、N，N－ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1，4－ジオキサン、メチルｵｰﾌﾞﾁﾙエーテル、ジメトキシエタン、エチレングリコール、ジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒；n－ペンタン、n－ヘキサンなどの炭化水素系溶媒；アセトニトリル、ブチロニトリルなどのニトリル系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル系溶媒；アセトンなどのケトン系溶媒などが挙げられる。また、プロトン性溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶媒；水などが挙げられる。これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用しても良い。

## 【0039】

本工程においては特に、塩基として水酸化ナトリウムを用い、プロトン性溶媒であるメタノールおよび水を使用するのが好ましい。

## 【0040】

反応温度は0℃～100℃、好ましくは20～40度である。温度が低すぎると、反応速度が著しく遅くなり、効率的ではない。また温度が高すぎると副生物の生成につながるため好ましくない。

## 【0041】

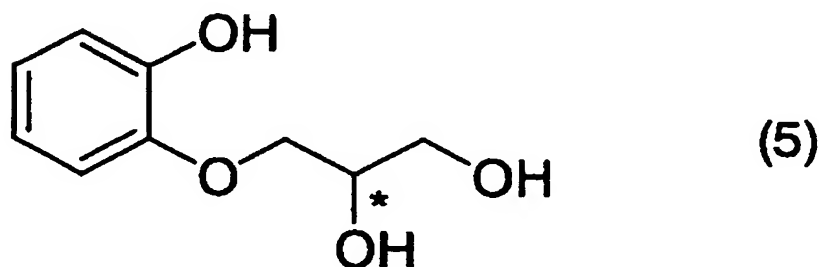
反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行えばよい。例えば、塩酸、硫酸などの一般的な無機塩で塩基を中和したのち、一般的な抽出溶媒、例えば、酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒および抽出溶媒を留去すると、目的化合物が得られる。また反応終了後、減圧加熱等の操作により反応溶媒を留去してから同様の操作を行っても良い。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等、一般的な手法により精製を加え、さらに純度を高めても良い。

## 2. 第2工程

本工程は光学活性トリオール化合物 (5)

## 【0042】

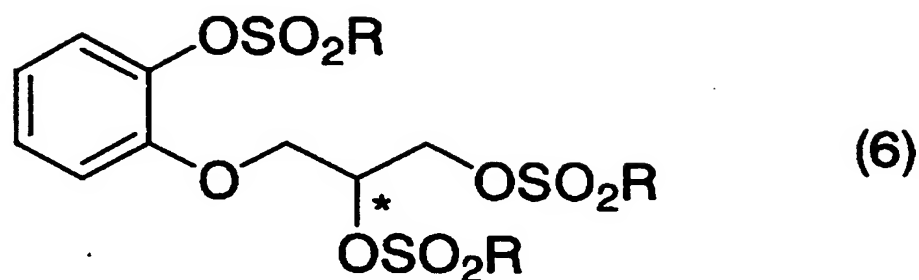
## 【化37】



を、有機溶媒中、第三級アミンの存在下、スルホニル化剤を作用させることで水酸基をスルホナートへと変換し、光学活性トリスルホナート化合物 (6)

【0043】

【化38】



を得ることからなる。

【0044】

水酸基をスルホナートへと変換する方法としては、公知の方法（例えば、Green社、Protective Groups in Organic Synthesis、第2版、John Wiley & Sons, inc. に記載されている方法、等）を適用するとよい。

【0045】

スルホニル化剤としては、例えば、ベンゼンスルホニルクロライド、p-トルエンスルホニルクロライド、m-ニトロベンゼンスルホニルクロライド、トリフルオロメタンスルホニルクロライドもしくは炭素数1～12のアルキルスルホニルクロライド、例えばメタンスルホニルクロライド、ドデカンスルホニルクロライド等のスルホニルハライド化合物；ベンゼンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、メタンスルホン酸無水物等の酸無水物などが挙げられる。

【0046】

スルホニル化剤の使用量は光学活性トリオール化合物（5）に対して3～10当量であり、より好ましくは3～5当量である。

【0047】

第三級アミンとしてはトリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンなど炭素数1～12のトリアルキルアミンや、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、N, N-ジメチルアミノピリジンなどの炭

素数1～4のアルキル基とフェニル基からなる第三級アミン；ピリジン、ピコリン、ルチジンなどの含窒素有機塩基；N，N，N，N-テトラメチル-1，2-エチレンジアミン、N，N，N，N-テトラメチル-1，3-プロパンジアミン、N，N，N，N-テトラメチル-1，6-ヘキサンジアミンなど炭素数1～10のN，N，N，N-テトラメチル $\alpha$ ， $\omega$ -アルキルジアミンなどが挙げられ、これらのアミンは単独で用いても良いし、複数を同時に使用しても良い。特に、トリエチルアミンとN，N，N，N-テトラメチル-1，6-ヘキサンジアミンの混合塩基を使用すると、収率が高まるので好ましい。

#### 【0048】

アミンの使用量は光学活性トリオール化合物（5）に対して0.1～10当量であり、より好ましくは0.1～5当量である。

#### 【0049】

反応温度は-20℃～150℃、好ましくは0℃～50℃である。

#### 【0050】

用いる有機溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1，4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン、エチレングリコール、ジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒；n-ペンタン、n-ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アセトニトリル、ブチロニトリルなどのニトリル系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル系溶媒；ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン、1，1，1-トリクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒；水などが挙げられ、これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用しても良い。なかでも特にアセトニトリルが好ましい。

#### 【0051】

反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水を加え、一般的な抽出溶媒、例えば、酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽

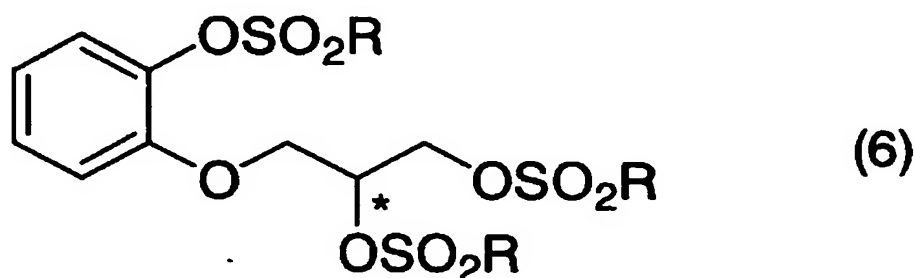
出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒および抽出溶媒を留去すると、目的化合物が得られる。また、反応終了後、減圧加熱等の操作により反応溶媒を留去してから同様の操作を行っても良い。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等、一般的な手法により精製を加え、さらに純度を高めても良い。

### 3. 第3工程

本工程は、光学活性トリスルホナート化合物 (6)

【0052】

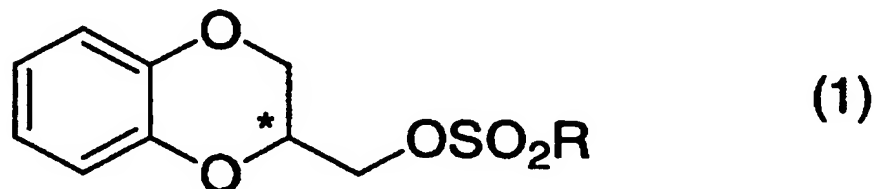
【化39】



をプロトン性溶媒、またはプロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒中、塩基で処理することで、光学活性1,4-ベンゾジオキサン誘導体 (1)

【0053】

【化40】



を得ることからなる。

【0054】

使用する塩基としては特に限定されないが、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩；リチ

ウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、塩化マグネシウムジイソプロピルアミド、臭化マグネシウムイソプロピルアミド、塩化マグネシウムジシクロヘキシルアミド等の金属アミド化合物；メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、臭化メチルマグネシウム、塩化*i*-プロピルマグネシウム、塩化*t*-ブチルマグネシウム等のアルカリ金属化合物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、マグネシウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシド等の金属アルコキシド；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ジメチルアニリン、ピリジン等のアミン類等を挙げることができる。水素化ナトリウムや水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物、あるいは、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、マグネシウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシド等の金属アルコキシドは安価であり、本工程の塩基として好ましい。

#### 【0055】

塩基の使用量は光学活性トリスルホナート化合物（6）に対して2～30モル当量、好ましくは3～12当量がよい。

#### 【0056】

反応温度は0～100℃、好ましくは20～40℃がよい。

#### 【0057】

本工程で使用できる反応溶媒は、プロトン性溶媒またはプロトン性溶媒を成分として含む混合溶媒である。プロトン性溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール等のアルコール系溶媒が上げられる。水、またはメタノールは安価であり、本工程の溶媒として好ましい。また混合溶媒の一部に非プロトン性溶媒を使用しても差し支えない。非プロトン性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、メチル*t*-ブチルエーテル、ジメトキシエタン、エチレングリコール、ジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1,1,1-トリクロロエタン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホ



ルムアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等を挙げることができる。これらは単独で用いても良く、2種以上を併用しても良い。

【0058】

反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水を加え、一般的な抽出溶媒、例えば、酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒および抽出溶媒を留去すると、目的化合物が得られる。また、反応終了後、減圧加熱等の操作により反応溶媒を留去してから同様の操作を行っても良い。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等、一般的な手法により精製を加え、さらに純度を高めても良い。

【0059】

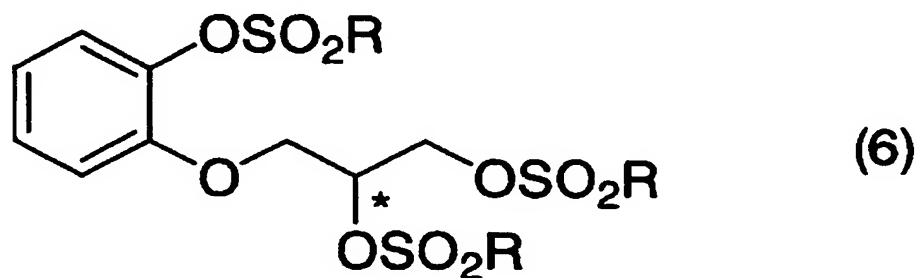
以上、本発明の製造法について、各工程を詳細に説明した。

【0060】

一方、本発明の光学活性トリスルホナート化合物 (6)

【0061】

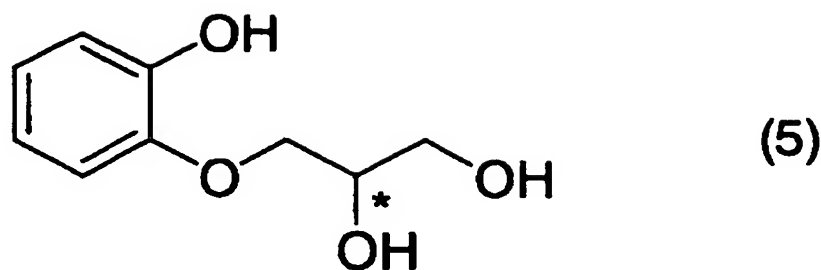
【化41】



は文献未記載の新規化合物である。光学活性トリスルホナート化合物は、本発明第一工程によって効率よく製造できる光学活性トリオール化合物 (5)

【0062】

【化 4 2】



を公知の方法（例えば、Green社、Protective Groups in Organic Synthesis、第2版、John Wiley & Sons, inc. に記載されている方法、等）によって水酸基をスルホニル化することで容易に誘導できる。光学活性トリスルホナート化合物（6）は、本発明者らによる検討の結果、上記製造法により発明され、医薬品中間体としての用途が開発された。

【0063】

Rは炭素数1～12のアルキル基または非置換もしくは炭素数1～12で置換したフェニル基を表し、具体的にはメチル基、フェニル基、p-トリル基、ニトロフェニル基、メトキシフェニル基、トリフルオロメタンメチル基、等が上げられ、好ましくはp-トリル基である。\*は不斉中心を表し、一般に $\alpha$ -アドレナリン拮抗薬、ドーパミンアゴニスト等の医薬品の中間体として光学活性トリスルホナート化合物を使用する場合、不斉中心の立体配置として(R) ー体が好ましい。

【0064】

【発明の実施の形態】 以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

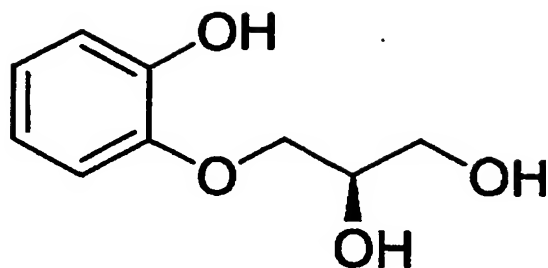
【0065】

【実施例】

(実施例1) (R) ー 3 ー (2 ー ヒドロキシフェノキシ) ー 1, 2 ー プロパンジオール

【0066】

## 【化43】



(R) - 3 - クロロ - 1, 2 - プロパンジオール (5. 0 g, 45. 2 mmol) (98. 2% ee) およびカテコール (10. 0 g, 90. 4 mmol) を水 (25 mL) に溶かした溶液に、3 M 水酸化ナトリウム水溶液 (75 mL, 226. 1 mmol) を室温にて3. 5時間かけて滴下し、滴下終了後さらに3時間攪拌した。反応溶液に濃塩酸を0℃で滴下し、系内のpHを1. 0に調整した。つづいて酢酸エチルで抽出を行い、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムより乾燥を行った。減圧下溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、目的の (R) - 3 - (2 - ヒドロキシフェノキシ) - 1, 2 - プロパンジオールを6. 7 g (収率81%) で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3. 79 - 3. 84 (2 H, m), 3. 94 - 4. 00 (2 H, m), 4. 66 (1 H, dd,  $J = 5. 6, 5. 6$  Hz), 4. 99 (1 H, m), 6. 69 - 6. 90 (4 H, m), 8. 64 (1 H, m)。

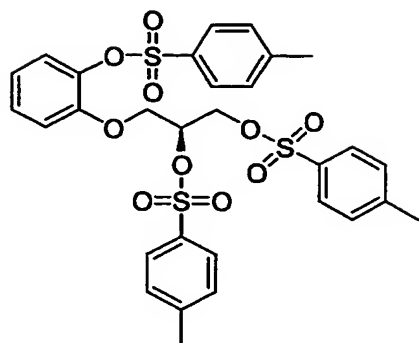
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  62. 5, 69. 9, 70. 5, 113. 3, 115. 3, 119. 1, 121. 1, 146. 6, 146. 6。

## 【0067】

(実施例2) (R) - 1, 2 - ジ (4 - トリルスルホニルオキシ) - 3 - [2 - (4 - トリルスルホニルオキシ) フェノキシ] プロパン

## 【0068】

## 【化 4 4】



実施例 1 で得られた (R) - 3 - (2 - ヒドロキシフェノキシ) - 1, 2 - プロパンジオール (4.5 g, 24.4 mmol)、トリエチルアミン (11.1 g, 110.0 mmol)、N, N, N, N - テトラメチルヘキサンジアミン (1.26 g, 7.33 mmol) をアセトニトリル (30 mL) に溶かした溶液に、p - トルエンスルホニルクロリド (20.9 mg, 110.1 mmol) を 0℃ にて固体のまま添加した。添加終了後 0℃ にて 1 時間さらに室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液に水 (70 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 3) により単離精製し、目的の (R) - 1, 2 - ジ (4 - トリルスルホニルオキシ) - 3 - [2 - (4 - トリルスルホニルオキシ) フェノキシ] プロパンを 14.5 g (収率 92%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.41 (3H, s), 2.45 (6H, s), 3.89–3.97 (2H, m), 4.11–4.20 (2H, m), 4.68 (1H, dt,  $J=7.4, 5.2$  Hz), 6.74 (1H, dd,  $J=8.4, 1.2$  Hz), 6.91 (1H, dt,  $J=1.6, 8.0$  Hz), 7.06 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6$  Hz), 7.15 (1H, dt,  $J=8.0, 1.6$  Hz), 7.26–7.34 (6H, m), 7.63–7.77 (6H, m)。

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.3, 21.7, 66.0, 67.1, 75.3, 113.9, 121.8, 124.0, 127.9, 128.3, 129.6, 130.0, 131.9, 132.5, 132.8, 1

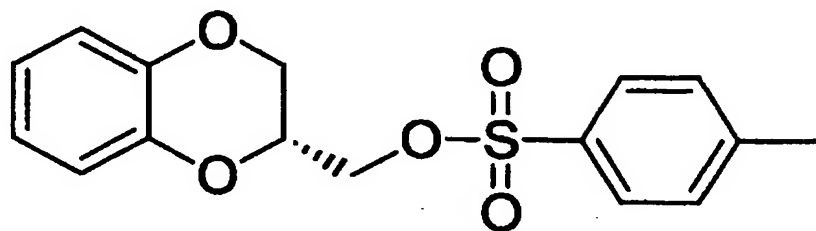
38.4, 145.1, 145.3, 145.4, 149.8。

【0069】

(実施例3) (R)-2-[(4-メチルフェニルスルホニルオキシ)メチル]-1,4-ベンゾジ옥サン

【0070】

【化45】



実施例2で得られた(R)-1,2-ジ(4-トリルスルホニルオキシ)-3-[2-(4-トリルスルホニルオキシ)フェノキシ]プロパン(807.4mg, 1.25mmol)をメタノール:THF=5:3の混合溶媒(16mL)に溶かし、この溶液にナトリウムメトキシド(202.4mg, 3.7mmol)を室温にて固体のまま添加した。20時間攪拌の後、更にナトリウムメトキシド(607.0mg, 11.2mmol)を2時間おきに、3回に分けて添加した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出をした。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)により単離精製し、目的の(R)-2-[(4-メチルフェニルスルホニルオキシ)メチル]-1,4-ベンゾジ옥サンを274.9mg(収率69%, 98.0% ee)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.45 (3H, s), 4.01-4.06 (1H, m), 4.17-4.26 (3H, m), 4.36-4.40 (1H, m), 6.77-6.90 (4H, m), 7.35 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.80 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )。

$^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.7, 64.3, 67.1, 70.3, 117.2, 117.2, 121.6, 121.8, 127.9, 129.9, 132.3, 142.1, 142.6, 145.1。

## 【0071】

(実施例4) 実施例1で得られた(R)-3-(2-ヒドロキシフェノキシ)-1,2-プロパンジオール(300.5mg, 1.63mmol)をピリジン(1.0mL)に溶かした溶液に、p-トルエンスルホンクロリド(1025mg, 537.5mmol)を0℃にて固体のまま添加した。添加終了後0℃にて1時間さらに室温にて21時間攪拌した。反応溶液に水(70mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により単離精製し、目的の(R)-1,2-ジ(4-トリルスルホンオキシ)-3-[2-(4-トリルスルホンオキシ)フェノキシ]プロパンを512.4mg(収率49%)得た。

## 【0072】

【発明の効果】本発明により、安価な原料で構成された工程で、安全に、且つ効率良く、光学活性1,4-ベンゾジオキサン誘導体を製造する手法が提供された。

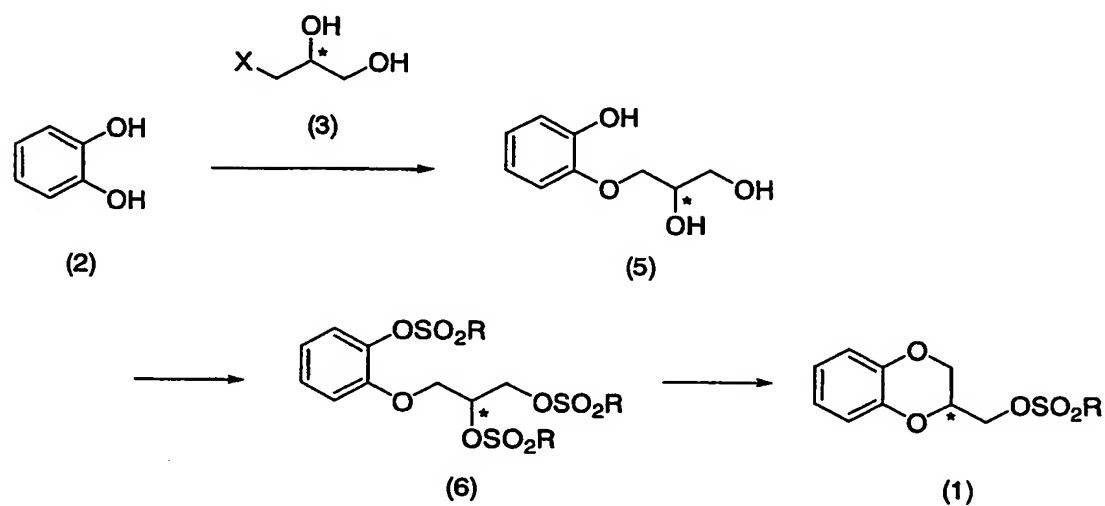
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬品等の中間体として有用な光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン誘導体を、安価な原料から簡便に、且つ安全に製造する方法を提供する。

【解決手段】 カテコール (2) と光学活性 3-ハロゲノ-1, 2-プロパンジオール (3) との反応より得られる光学活性トリオール化合物 (5) をスルホン化し、光学活性トリスルホナート (6) としたのち、塩基による閉環をおこなひ、光学活性 1, 4-ベンゾジオキサン (1) を製造する。

【化 1】



【選択図】 なし

特願 2002-220152

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[000000941]

1. 変更年月日            1990年   8月 27日  
  [変更理由]            新規登録  
                  住 所        大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号  
                  氏 名        鐘淵化学工業株式会社
  
2. 変更年月日            2003年   4月   7日  
  [変更理由]            名称変更  
                  住所変更  
                  住 所        大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号  
                  氏 名        鐘淵化学工業株式会社
  
3. 変更年月日            2003年   4月   7日  
  [変更理由]            名称変更  
                  住 所        大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号  
                  氏 名        鐘淵化学工業株式会社